

PCT/KR 03/01502

RO/KR 30.08.2003

REC'D 1 U SEP 2003

WIPO

PCT

대한민국 특허청
KOREAN INTELLECTUAL
PROPERTY OFFICE

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원번호 : 10-2003-0013889
Application Number

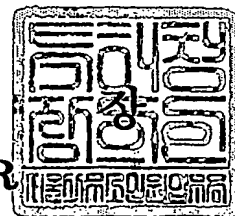
출원년월일 : 2003년 03월 06일
Date of Application MAR 06, 2003

출원인 : 주식회사유한양행 외 1명
Applicant(s) YUHAN CO., LTD., et al.

2003 년 07 월 30 일

특허청

COMMISSIONER



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

【서지사항】

【서류명】 특허출원서
【권리구분】 특허
【수신처】 특허청장
【참조번호】 0001
【제출일자】 2003.03.06
【발명의 명칭】 4-(1- 아미노사이클로헥실카보닐)아미노-1-페닐피페리딘-3-온 유도체 및 이의 제조방법
【발명의 영문명칭】 4-(1-AMINOCYCLOHEXYLCARBONYL)AMINO-1-PHENYLPYPERIDINE-3 -ONE DERIVATIVES AND PROCESSES FOR THE PREPARATION THEREOF
【출원인】
【명칭】 주식회사 유한양행
【출원인코드】 1-1998-003041-0
【출원인】
【명칭】 동아제약 주식회사
【출원인코드】 1-1998-000906-1
【대리인】
【성명】 박혜진
【대리인코드】 9-2002-000349-9
【발명자】
【성명의 국문표기】 이종욱
【성명의 영문표기】 LEE, Jong Wook
【주민등록번호】 490310-1010518
【우편번호】 427-802
【주소】 경기도 과천시 별양동 50-5
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 이봉용
【성명의 영문표기】 LEE, Bong Yong
【주민등록번호】 550902-1148431
【우편번호】 440-709
【주소】 경기도 수원시 장안구 조원동 한일타운 116동 2105호
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 이춘호
【성명의 영문표기】 LEE, Chun Ho
【주민등록번호】 611129-1465118
【우편번호】 152-090
【주소】 서울특별시 구로구 개봉동 471 삼호아파트 101동 707호
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 허윤
【성명의 영문표기】 HUR, Youn
【주민등록번호】 731220-1260519
【우편번호】 431-070
【주소】 경기도 안양시 동안구 평촌동 인덕원 대우아파트 101동 106호
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 한태동
【성명의 영문표기】 HAN, Tae Dong
【주민등록번호】 721225-1105312
【우편번호】 437-817
【주소】 경기도 의왕시 오전동 32-28호 B1층
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 윤석원
【성명의 영문표기】 YOON, Suk Won
【주민등록번호】 760725-1559811
【우편번호】 138-110
【주소】 서울특별시 송파구 거여동 효성아파트 207동 204호
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 심재영
【성명의 영문표기】 SHIM, Jae Young
【주민등록번호】 690105-1328113

【우편번호】 437-723
【주소】 경기도 의왕시 삼동 우성6차아파트 112동 207호
【국적】 KR
【취지】 특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인 박혜진 (인)
【수수료】
【기본출원료】 20 면 29,000 원
【가산출원료】 74 면 74,000 원
【우선권주장료】 0 건 0 원
【심사청구료】 0 항 0 원
【합계】 103,000 원
【첨부서류】 1. 위임장_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 시스테인 프로테아제 (Cysteine proteases) 파파인 (Papain) 계열의 카텝신 (Cathepsins)에 우수한 억제 활성을 가지며, 특히 카텝신 K에 대하여 고도의 억제 활성 및 선택성을 나타내고 생체이용율이 매우 우수한 신규의 4-(1-아미노사이클로헥실카보닐)아미노-1-페닐피페리딘-3-온 유도체 또는 그의 무독성 염, 이들의 제조방법, 및 이들을 유효성분으로 포함하는 조성물에 관한 것이다.

【색인어】

1-페닐피페리딘-3-온, 시스테인 프로테아제, 카텝신, 골다공증

【명세서】

【발명의 명칭】

4-(1-아미노사이클로헥실카보닐)아미노-1-페닐피페리딘-3-온 유도체 및 이의 제조방법
 {4-(1-AMINOCYCLOHEXYLCARBONYL)AMINO-1-PHENYLPYPERIDINE-3-ONE DERIVATIVES AND PROCESSES FOR
 THE PREPARATION THEREOF}

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- ①> 본 발명은 시스테인 프로테아제(Cysteine proteases) 파파인(Papain) 계열의 카텝신(Cathepsins)에 우수한 억제 활성을 가지며, 특히 카텝신 K에 고도의 억제 활성 및 선택성을 나타내고 생체이용율이 매우 우수한 신규의 4-(1-아미노사이클로헥실카보닐)아미노-1-페닐피페리딘-3-온 유도체 또는 그의 무독성 염, 이들의 제조방법, 및 이들을 유효성분으로 포함하는 조성물에 관한 것이다.
- ②> 시스테인 프로테아제, 특히 파파인(Papain) 계열의 카텝신(Cathepsins)은 인간을 포함한 동물에서 생리학적 단백질 분해과정, 예를 들어 결합조직(connective tissue)의 분해과정에 관여한다. 그러나, 생체내에서 이들 효소가 비정상적으로 활성화될 경우 다양한 질병을 유발할 수 있다. 예를 들어, 칼페인(Calpain) 프로테아제는 뇌졸중(Stroke)이나 기타의 알츠하이머 질병과 같은 신경퇴행성 질환 (Neurodegenerative disease)에 관여하는 것으로 보고되고 있고 [G. J. Wells, et. al., Exp. Opin. Ther. Patents, 8(12), 1707 (1998)], 카텝신 B (Cathepsin B)는 암의 전이(Metastasis)에 관여하는 것으로 보고되고 있으며 [S. Michaud,

et.al., Exp. Opin. Ther. Patents, 8(6), 645 (1998)], 카텝신 L (Cathepsin L)은 만성 류마티스 관절염(Chronic rheumatoid arthritis) 및 골관절염(Osteoarthritis)에 관여하는 것으로 보고되고 있으며 [H-H Otto & T. Schirmeister, Chem. Rev., 97, 133 (1997)], 카텝신 S (Cathepsin S)는 만성기도폐색증상(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)에 관여하는 것으로 보고되고 있다 [W00049007, W00049008, W00048992]. 이밖에도 파파인(Papain) 계열 이외의 시스테인 프로테아제로서 케스페이스(Caspases)들은 골관절염(Osteoarthritis)을 비롯한 여러 염증 질환에 연관되고 있는 것으로 보고 되고 있으며 [D. D. Fairlie et. al., J. Med. Chem., 43(3), 305 (2000)], 리노바이러스 3C (Rhinovirus 3C)는 감기 질환에 관여하는 것으로 보고되고 있다 [Q. M. Wang, Exp. Opin. Ther. Patent, 8(9), 1151 (1998)].

<3> 특히 이중에서도, 카텝신 K (Cathepsin K)는 뼈의 재형성(remodeling) 과정에 있어서 뼈의 흡수에 관여하는 파골세포(Osteoclasts)에 선택적이면서도 다량으로 분포하면서 뼈의 유기질 분해과정에서 중추적인 역할을 담당한다는 사실이 규명되면서부터, 이 프로테아제 저해기전을 표적으로 하는 새로운 골다공증 치료제를 개발하려는 많은 시도가 있다. [W. W. Smith, et. al., Exp. Opin. Ther. Patents, 9(6), 683 (1999); W. Kim, et. al., Exp. Opin. Ther. Patents, 12(3), 419 (2002)]

<4> 예를 들어, 비닐술폰기를 갖는 유사펩타이드가 카텝신 K를 포함하는 시스테인 프로테아제에 대하여 비가역적 저해작용을 갖는다는 것이 개시된 바 있다. [J. T. Palmer, et. al., J. Med. Chem., 38, 3139 (1995); W. W. Roush, et. al., J. Am. Chem. Soc., 120, 10994 (1998)]

<5> 또한, 1,3-다이아미노-프로판-2-온을 기본구조로 하여 다수의 펩타이드성 및 유사펩타이드 유도체들이 카텝신 K를 포함하는 시스테인 프로테아제에 대하여 가역적 저해작용을 갖는다는 것이 개시된 바 있다. [D. S. Yamashita, et. al., J. Am. Chem. Soc., 119, 11351 (1997);

S. K. Thompson, et. al., Proc. Nacl. Acad. Sci., 94, 14249 (1997); W09808802; W09848799; W09849152; W09850342; W09850534; W09911637]

6> 또한, 펩타이드성 알데히드 및 펩타이드성 에폭시숙신아마이드가 시스테인 프로테아제에 대한 비가역 저해제로서 개시된 바 있으며[JP8092193; JP8151394; JP10147564; W09825899; W09847887], 펩타이드성 3-케토-헥테로고리 유도체가 카텝신 K 저해제로서 개시된 바 있다 [W09850533].

7> 이밖에도, 펩타이드성 α -케토아마이드, 펩타이드성 페닐에틸아민, 펩타이드성 고리화케톤 및 펩타이드성 아제핀 등이 카텝신 K를 포함하는 여러 시스테인 프로테아제들에 대하여 저해작용을 갖는다는 것이 개시된 바 있다 [EP10085920; W00048993; W09805356; W00038687; W00134565].

8> 그러나, 상기 선행기술에서 개시된 화합물은 대부분 펩타이드성 고분자 화합물이기 때문에, 생체내 가수분해 효소 등에 불안정한 경향을 갖고 있어서, 실제로 골다공증 치료제를 포함한 각종 질환의 치료제로 개발하기에는 어려움이 많은 것으로 보고되고 있다 [M. Sato, et. al., J. Med. Chem., 42, 3 (1999); W. W. Smith, et. al., Exp. Opin. Ther. Patents, 9(6), 683 (1999)].

9> 이밖에도, 상기 선행기술에서 개시된 대부분의 화합물들은 카텝신 계열 효소들, 예를 들어 카텝신 B, L, K 및 S에 대한 선택적 저해작용이 매우 낮은 것으로 보고되고 있다. 특히, 카텝신 B와 L 및 카텝신 K와 S간에는 각각 활성부위가 매우 유사하여, 이들 각각에 대하여 선택적 저해작용을 갖는 물질들이 현재까지 보고되고 있지 않으며, 골다공증을 포함한 각종 질환 치료제 개발에 어려움이 많은 것으로 보고된 바 있다 [W. Kim, et. al., Exp. Opin. Ther. Patents, 12(3), 419 (2002)].

- 10> 또한, 종래의 화합물들은 경구 투여시 생체이용율이 매우 낮거나 [R. W. Marquis, et al., J. Med. Chem., 44, 1380 (2001)], 안정성이 취약하여 체내동태 평가가 어려운 관계로 골다공증 치료제 개발에 어려움이 있는 것으로 보고된 바 있다. [R. W. Marquis, et al., J. Med. Chem., 44, 725 (2001)]

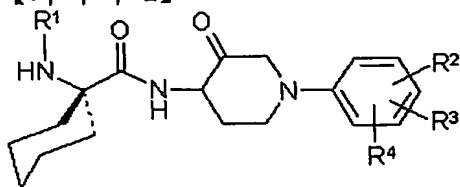
【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- 11> 이에 본 발명자들은 신규의 시스테인 프로테아제 저해제를 개발하고자 연구를 거듭한 결과, 4-(1-아미노사이클로헥실카보닐)아미노-1-페닐피페리딘-3-온 유도체가 시스테인 프로테아제 파파인 계열의 카텝신에 대해 우수한 억제 활성을 가지며, 특히 카텝신 K에 대하여 매우 우수한 억제 활성 및 높은 선택성을 나타내고, 생체이용율이 매우 우수하다는 것을 발견하여 본 발명을 완성하게 되었다.
- 12> 따라서, 본 발명은 카텝신에 우수한 억제 활성을 갖는 4-(1-아미노사이클로헥실카보닐)아미노-1-페닐피페리딘-3-온 유도체 또는 그의 무독성 염을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- 13> 또한, 본 발명은 특히 카텝신 K에 대하여 매우 우수한 억제 활성 및 선택성을 갖는 4-(1-아미노사이클로헥실카보닐)아미노-1-페닐피페리딘-3-온 유도체 또는 그의 무독성 염을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- 14> 또한, 본 발명은 생체이용율이 매우 우수한 4-(1-아미노사이클로헥실카보닐)아미노-1-페닐피페리딘-3-온 유도체 또는 그의 무독성 염을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- 15> 또한, 본 발명은 상기 화합물의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- 16> 또한, 본 발명은 상기 화합물을 유효성분으로 포함하는 카텝신 억제 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

【발명의 구성 및 작용】

- 7> 본 발명에서는 시스테인 프로테아제 파파인 계열의 카텝신에 우수한 억제 활성을 가지며, 특히 카텝신 K에 고도의 억제 활성 및 선택성을 나타내는 생체이용율이 매우 우수한 하기 화학식 1로 표시되는 4-(1-아미노사이클로헥실카보닐)아미노-1-페닐피페리딘-3-온 유도체 또는 그의 무독성 염을 제공한다.

8> 【화학식 1】



- 19> 상기에서, R¹은 직쇄상 또는 분지상 C₁-C₃ 알킬 또는 할로젠으로 치환되거나 비치환된 푸란-2-일카보닐; 5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐; C₁-C₃ 알킬 또는 할로젠으로 치환된 싸이오펜-2-일카보닐; 몰포린-4-일카보닐; 벤조싸이오펜-2-일카보닐; 3-메틸벤조퓨란-2-일카보닐; 퀴놀린-2-일카보닐; 피라진-2-일카보닐; 아이소니코틴일카보닐; 6-클로로니코틴일카보닐; 피리딘-2-일카보닐; 4-플루오르벤조일; 3-페닐프로피온일; 또는 벤질옥시카보닐을 나타낸다.
- 20> R², R³ 및 R⁴는 서로 독립적으로 수소; 할로젠; 사이아노; 나이트로; 폼일; 하나 또는 그 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환된 직쇄상 또는 분지상 C₁-C₄ 알킬; 직쇄상 또는 분지상 C₁-C₄ 알콕시; 직쇄상 또는 분지상 C₁-C₅ 알콕시카보닐; 직쇄상 또는 분지상 C₁-C₄ 알킬로 치환된 싸이오 또는 술포닐; 하나 또는 그 이상의 직쇄상 또는 분지상 C₁-C₄ 알킬로 치환된 카바모일; 직쇄상 또는 분지상 C₁-C₄ 알콕시카보닐, 또는 R⁵로 치환되거나 비치환된 아미노(상기에서, R⁵는 할로젠 또는 C₁-C₃ 알콕시로 치환되거나 비치환된 직쇄상 또는 분지상 C₁-C₄ 알킬카

보닐이다); 피롤; 옥사졸; 하나 또는 그 이상의 C₁-C₃ 알킬로 치환되거나 비치환된 4, 5 또는 6 원 락탐고리; 옥사졸리딘온; 이미다졸리딘온; 또는 싸이아졸리딘온을 나타낸다.

- 1> 특히, 본 발명은 바람직하게 하기 화합물 또는 그의 무독성 염을 제공한다:
- 2> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메틸술폰페닐)피페리딘-3-온;
- 3> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(3-플루오르-2-메틸술폰페닐)피페리딘-3-온;
- 4> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-나이트로페닐)피페리딘-3-온;
- 5> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-폼일페닐)피페리딘-3-온;
- 6> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-아이소프로필술폰페닐)피페리딘-3-온;
- 7> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-메틸술폰페닐)피페리딘-3-온;
- 8> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-메톡시-2-메틸술폰페닐)피페리딘-3-온;
- 9> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-싸이오메톡시페닐)피페리딘-3-온;

- > 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-시아아노페닐)피페리딘-3-온;
- 1> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-메톡시아세칠아미노페닐)피페리딘-3-온;
- 2> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-메톡시카보닐아미노페닐)피페리딘-3-온;
- 3> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-사이클로프로필카보닐아미노페닐)피페리딘-3-온
- 14> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-아이소부티릴아미노페닐)피페리딘-3-온;
- 35> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(4-클로로뷰티릴)아미노페닐]피페리딘-3-온;
- 36> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(3,3-다이메틸아제티딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온;
- 37> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(피롤리딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온;
- 38> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(1,1-다이옥소-아이소싸이아졸이딘-2-일)페닐]피페리딘-3-온;
- 39> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(피페리딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온;

- 0> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(피롤-1-일)]피페리딘-3-온;
- 1> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(옥사졸-4-일)페닐]피페리딘-3-온;
- 2> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(N-메틸카바모일)페닐]피페리딘-3-온;
- 13> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-(N,N-다이에틸카바모일)페닐]피페리딘-3-온;
- 14> 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-(N-싸이클로프로필카바모일)페닐]피페리딘-3-온;
- 45> 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-아미노페닐)피페리딘-3-온;
- 46> 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-나이트로페닐)피페리딘-3-온;
- 47> 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;
- 48> 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-에탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;
- 49> 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(3,3-다이에틸-아제티딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온;

- 3> 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-폴루오르-2-(피롤리딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온;
- 1> 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-폴루오르-2-(옥사졸리딘-2-온-3-일)페닐]피페리딘-3-온;
- 2> 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-폴루오르-2-(이미다졸리딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온;
- 3> 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-(3,3-다이메틸-아제티딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온;
- 4> 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-(피롤리딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온;
- 5> 4-[N-[1-[N-(5-클로로-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;
- 6> 4-[N-[1-[N-(5-클로로-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-에탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;
- 7> 4-[N-[1-[N-(5-클로로-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-아이소프로판술폰일페닐)피페리딘-3-온;
- 8> 4-[N-[1-[N-(5-클로로-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(5-플루오르-2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;
- 9> 4-[N-[1-[N-(5-메틸-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

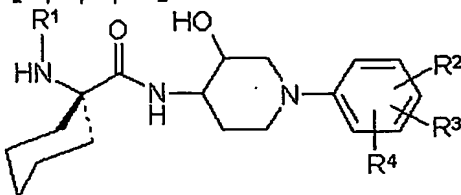
- 4-[N-[1-[N-(5-메틸-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(5-플로
오르-2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;
- 4-[N-[1-[N-(3-메틸-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄
술폰일페닐)피페리딘-3-온;
- 4-[N-[1-[N-(2-메틸-퓨란-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰
일페닐)피페리딘-3-온;
- 4-[N-[1-[N-(5-메틸-퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰
일페닐)피페리딘-3-온;
- 4-[N-[1-[N-(5-브로모-퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰
일-4-메톡시페닐)피페리딘-3-온;
- 4-[N-[1-[N-(4,5-다이메틸-퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메
탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;
- 4-[N-[1-[N-(4,5-다이메틸-퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-(
피롤리딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온;
- 4-[N-[1-[N-(몰포린-4-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페
닐)피페리딘-3-온;
- 4-[N-[1-[N-(벤조싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰
일페닐)피페리딘-3-온;
- 4-[N-[1-[N-(벤조싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-tert-부
톡시카보닐페닐)피페리딘-3-온;

- 0> 4-[N-[1-[N-(벤조싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-클로로-5-트라이플루오르메틸페닐)피페리딘-3-온;
- 1> 4-[N-[1-[N-(벤조싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-클로로-2-플루오르-페닐)피페리딘-3-온;
- 2> 4-[N-[1-[N-(벤조싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메틸페닐)피페리딘-3-온;
- 3> 4-[N-[1-[N-(3-메틸-벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;
- 74> 4-[N-[1-[N-(3-메틸-벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(5-플루오르-2-트라이플루오르메틸페닐)피페리딘-3-온;
- 75> 4-[N-[1-[N-(3-메틸-벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(5-사이아노-2-메톡시페닐)피페리딘-3-온;
- 76> 4-[N-[1-[N-(퀴놀린-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;
- 77> 4-[N-[1-[N-(퀴놀린-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-(피롤리딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온;
- 78> 4-[N-[1-[N-(퀴놀린-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-나이트로페닐)피페리딘-3-온;
- 79> 4-[N-[1-[N-(피라진-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

- 2> 4-[N-[1-[N-(피라진-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;
- 1> 4-[N-[1-[N-(아이소니코틴일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;
- 2> 4-[N-[1-[N-(6-클로로니코틴일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;
- 3> 4-[N-[1-[N-(6-클로로니코틴일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-나이트로페닐)피페리딘-3-온;
- 4> 4-[N-[1-[N-(피리딘-2-카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;
- 35> 4-[N-[1-[N-(피리딘-2-카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;
- 86> 4-[N-[1-[N-(4-플루오르벤조일)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;
- 87> 4-[N-[1-[N-(4-플루오르벤조일)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;
- 88> 4-[N-[1-[N-(4-플루오르벤조일)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일-4-메톡시페닐)피페리딘-3-온;
- 89> 4-[N-[1-[N-(3-페닐프로피온일)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

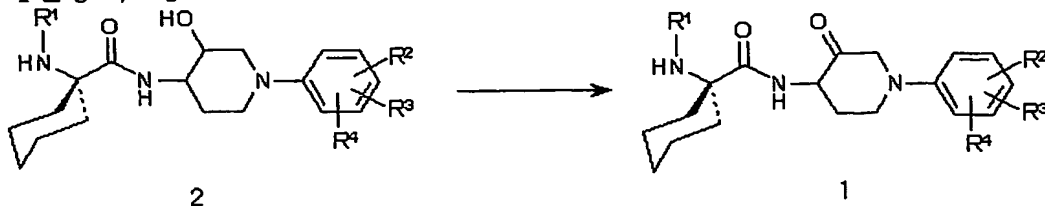
- 3> 4-[N-[1-[N-(벤질옥시카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-아세틸아미노)피페리딘-3-온; 및
- 1> 4-[N-[1-[N-(벤질옥시카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-트라이플루오르메틸)피페리딘-3-온.
- 2> 본 발명에 따른 화합물은 무독성 염의 형태일 수 있으며, 그 염으로는 의약품 분야에서 통상적으로 사용 가능한 무독성 염, 예를 들면 비독성 무기산 또는 유기산으로부터 생성된 염의 형태일 수 있다. 이러한 통상적인 무독성 염에는 염산, 브롬화수소산, 황산, 설파산, 인산, 질산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 말레산, 하이드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세톡시-벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄다이술폰산, 에탄다이술폰산, 옥살산, 또는 트라이플루오르아세트산으로부터 제조된 염을 포함한다.
- 33> 본 발명에 따른 화합물의 무독성 염은 염기성 잔기를 함유하는 본 발명의 화합물로부터 통상적인 방법으로 제조할 수 있다. 일반적으로 염은 유기 염기를 화학량론적 양 또는 과량의 목적하는 염-형성 무기산 또는 유기산과 적합한 용매 또는 용매들의 다양한 배합물 중에서 반응시켜 제조할 수 있다.
- 94> 또한, 본 발명은 하기 화학식 2의 화합물을 산화반응시켜 화학식 1의 화합물 또는 그의 무독성 염을 제조하는 제조방법을 포함한다.

95> 【화학식 2】



6> 상기에서, R¹, R², R³ 및 R⁴는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 동일하다.

7> 【반응식 1】



8> 상기에서, R¹, R², R³ 및 R⁴는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 동일하다.

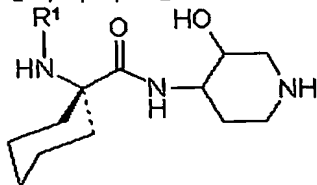
9> 상기 반응식 1에 따른 화학식 1의 화합물 또는 그의 무독성 염을 제조하는 제조방법은 피리딘-삼산화황 복합물(Py-SO₃ complex), 옥살릴 클로라이드-다이메틸설폭사이드(Swern oxidation), 또는 피리디늄클로로크로메이트(Jones oxidation) 등의 산화제를 이용하여 바람직하게 수행될 수 있다.

00> 또한, 상기 제조방법은 염기 존재하 또는 염기가 없는 조건하에서 모두 바람직하게 수행될 수 있으며, 염기 존재하에서 수행될 경우 사용가능한 염기로는 트라이에틸아민, 다이아이스프로필에틸아민, N-메틸몰포린 등이 포함된다.

01> 또한, 반응용매로는 다이클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 다이메틸포름아마이드, 다이메틸설폭사이드 등의 극성 유기용매가 바람직하게 사용될 수 있으며, 반응온도는 통상적으로 -78℃ ~ 50℃가 바람직하다.

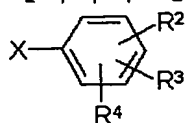
02> 상기 제조방법에서 출발물질로 사용되는 화학식 2의 화합물은 하기 반응식 2와 같이 하기 화학식 3의 화합물과 화학식 4의 화합물을 반응시켜 제조할 수 있다.

3> 【화학식 3】



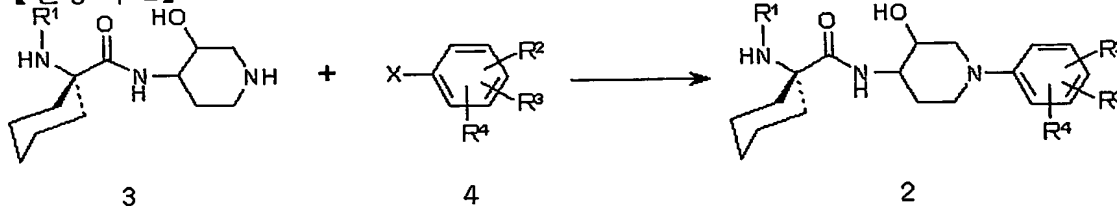
4> 상기에서 R¹은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 동일하다.

5> 【화학식 4】



16> 상기에서 X는 할로젠, 나이트로, C₁-C₇ 알킬술폰 또는 트라이플루오르술폰에이트 (trifluorosulfonate)이고; R², R³ 및 R⁴는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 동일하다

17> 【반응식 2】



08> 상기에서 R¹, R², R³ 및 R⁴는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 동일하며; X는 상기 화학식 4에서 정의한 바와 동일하다.

09> 상기 반응식 2에 따른 화학식 2의 제조방법은 염기 존재하에서 바람직하게 수행될 수 있으며, 사용 가능한 염기로는 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, N-메틸몰포린 등의 통상의 유기염기 및 중수소나트륨, 탄산칼슘, 탄산칼륨 등의 무기 염기가 모두 사용될 수 있다

- 0> 반응용매로는 테트라하이드로퓨란, 메탄올, 에탄올, 뷰탄올, 아세토나이트릴, 다이메틸 아세트아마이드, 다이메틸포름아마이드, 다이메틸술폰사이드 등의 극성 유기용매가 사용될 수 있으며, 반응온도는 0℃ - 150℃에서 수행할 수 있으며, 50℃ - 120℃가 더욱 바람직하다.
- 1> 또한, 상기 제조방법은 반응의 촉진, 공정 단계의 단축 및 수율 증가를 목적으로 팔라듐 촉매하에서 바람직하게 수행될 수 있으며, 사용 가능한 촉매로는 팔라듐 다이아세테이트 ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), 트라이스(다이벤질이텐아세톤)다이팔라듐[tris (dibenzylideneacetone)dipalladium, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$] 등이 바람직하게 사용될 수 있다.
- 12> 상기 팔라듐 촉매하에서 상기 반응식 2에 따라 반응을 수행하는 경우, 팔라듐 촉매 이외에 리간드 및 염기를 첨가하여 반응을 수행할 수 있다. 사용가능한 리간드로는 (S)-2,2-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸(BINAP), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센 (dppf), 또는 (트라이-O-토릴)포스핀($\text{P}(\text{O-Tol})_3$) 등이 포함될 수 있으며, 사용가능한 염기로는 탄산세슘(Cs_2CO_3), 소듐 t-부톡사이드(t-BuONa) 또는 포타슘 t-부톡사이드(t-BuOK) 등의 무기 염기가 포함될 수 있다. 또한, 반응용매로는 벤젠, 톨루엔과 같은 비극성 유기용매 또는 다이옥산, 테트라하이드로퓨란 등의 극성 유기용매가 바람직하게 사용될 수 있으며, 반응온도는 50℃ - 150℃에서 수행될 수 있으며, 80℃ - 110℃가 더욱 바람직하다.
- 13> 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 그의 무독성 염을 유효성분으로 함유하고 약제학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 시스템인 프로테아제 억제 조성물을 제공한다.
- 14> 본 발명에 따른 조성물은 락토즈, 옥수수전분 등의 부형제, 마그네슘 스테아레이트 등의 윤활제, 공지되어 사용가능한 유화제, 현탁제, 완충제, 등장화제 등을 포함할 수 있으며, 경우에 따라 감미제 및/또는 향미제를 포함할 수 있다.

- 5> 본 발명에 따른 조성물은 경구투여하거나, 정맥내, 복강내, 피하, 직장 및 국소 투여를 포함한 비경구 투여를 실시할 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 조성물은 정제 또는 캡슐제 형태, 또는 수성용제 또는 현탁제로서 투여할 수 있다. 경구용 정제의 경우 통상 사용되는 담체에는 락토즈 및 옥수수 전분이 포함되고, 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제를 통상 가할 수 있다. 캡슐제 형태의 경우 유용한 희석제로서 락토즈 및 건조 옥수수 분말을 포함할 수 있다. 경구용으로 수성 현탁제가 필요할 경우 유화제 및 현탁제를 포함할 수 있다. 경우에 따라 특정 감미제 및/또는 향미제를 가할 수 있다. 근육내, 복강내, 피하 및 정맥내 투여의 경우, 통상 활성 성분의 멸균 용액을 제조하고, 용액의 pH를 적합하게 조절할 수 있는 완충제를 포함할 수 있으며, 정맥내 투여의 경우 등장화제를 포함할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 조성물은 pH가 7.4인 염수와 같은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 수용액제의 형태가 될 수 있으며, 용액제의 형태로 국소적으로 환자의 근육내 혈류에 투여될 수 있다.
- 16> 본 발명에 따른 화합물은 인간을 포함한 포유동물의 치료를 위하여 시스테인 계열의 프로테아제 활성을 효과적으로 억제함으로써, 골다공증(Osteoporosis), 골관절염(Osteoarthritis), 고칼슘(Hypercalcemia) 질환, 파제트(Pagets) 질환, 류마티스 관절염(Rheumatoid Arthritis), 또는 기타 골질환(Bone diseases) 환자에게 투여될 수 있다. 또한, 뇌졸중(Stroke), 알츠하이머 질환(Alzheimers disease), 감기 질환, 만성기도폐색증상(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 또는 암의 전이(Cancer Metastasis)에 해당하는 암환자에도 투여될 수 있으며, 투여용량은 통상 $0.1\mu\text{g} \sim 1,000\text{mg}$ 범위로 경구, 정맥내, 근육내 등으로 투여될 수 있으나, 각 환자의 연령, 체중, 또는 환자의 증상에 따라 투여용량을 변화시켜 투여될 수 있다.

7> 참조예 1. tert-부틸 4-아미노-3-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트의 제조

8> 단계 1) N-tert-부톡시카보닐 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘의 제조

9> 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(50.0 g, 0.60 mol)을 다이클로로메탄(500 ml)에 녹이고 0℃로 냉각한 후 다이-tert-부톡시다이카보네이트(144.0 g, 0.66 mol)를 넣고 상온에서 약 2시간 동안 교반하였다. 반응용액을 농축하여 기름상의 표제화합물을 110 g을 수득하였다.

10> $R_f = 0.71$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 3/1)

11> 단계 2) tert-부틸 7-옥소-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트의 제조

12> 상기 단계 1)의 N-tert-부톡시카보닐 테트라하이드로피리딘(110.0 g, 0.6 mol)을 다이클로로메탄(300 ml)에 녹인 후 3-클로로로파벤조산(m-CPBA; 311.0 g, 1.8 mol)을 가하고 상온에서 철야 교반하였다. 생성된 벤조산을 여과하여 제거한 후에 여과액을 포화 탄산칼륨 수용액, 소금물 및 증류수로 세척하고 유기층을 황산마그네슘으로 탈수 및 농축하여 표제화합물 180.6 g을 수득하였다.

13> $R_f = 0.62$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 3/1)

14> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.15-7.93 (m, 1H), 7.77-7.51 (d, 1H), 7.49-7.36 (q, 1H), 3.87-3.63 (m, 2H), 3.39-3.13 (m, 2H), 2.12-1.88 (m, 2H), 1.5 (s, 9H)

125> 단계 3) tert-부틸 4-아지도-3-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트의 제조

6> 상기 단계 2)의 tert-부틸 7-옥소-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트(180.6 g, 0.6 mol)를 메탄올(700 mL)와 증류수(100 ml)에 녹인 후에 염화암모늄(NH₄Cl; 64.0 g, 1.2 mol)과 소듐아자이드(NaN₃; 98.0 g, 1.5 mol)를 가하였다. 반응혼합물을 약 8시간 동안 환류한 후에 대부분의 메탄올을 감압 증류 제거하였다. 잔사를 에틸아세테이트로 추출하고 황산마그네슘으로 탈수 및 농축한 후에 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 62.0 g을 수득하였다.

17> R_f = 0.43 (n-헥산/에틸아세테이트 = 3/1)

18> 단계 4) tert-부틸 4-아미노-3-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트의 제조

19> 상기 단계 3)의 tert-부틸 4-아지도-3-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트 (62.0 g)를 메탄올(300 ml)에 녹인 후에 10%-팔라듐 촉매로 35 psi 기압하에서 상온에서 약 48 시간 동안 수소화시켰다. 반응혼합물을 여과한 후에 여과액을 농축하여 무색 기름상의 표제화합물 55 g을 수득하였다.

30> 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이것이 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

31> 실시예

32> 실시예 1. 4-[N-[1-[N-(푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메틸술폰닐페닐)피페리딘-3-온의 제조

33> 단계 1) 메틸 1-[N-(푸란-2-일카보닐)아미노]-1-사이클로헥산카복실레이트의 제조

4> 메틸 1-아미노-1-사이클로헥산카복실레이트(11.3 g, 58.5 mmol)와 2-퓨란 카복실산(5.0 g)을 다이메틸포름아마이드(100 ml)에 녹인 후에 0 °C로 냉각하였다. 이 반응용액에 다이이소프로필에틸아민(29 ml, 175.5 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(9.1 g, 67.5 mmol)과 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 염산염(EDC-HCl; 12.9 g, 67.5 mmol)을 차례로 가하고 상온에서 24 시간 동안 교반한 후에 얼음물(50 g)로 냉각시켜 반응을 중단시켰다. 상기 반응혼합물에 에틸아세테이트(200 ml)를 가하고 10% 시트르산 수용액과 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세척한 후 황산나트륨으로 탈수 및 농축하여 표제화합물 9.6 g을 수득하였다. 얻어진 표제화합물을 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

35> 단계 2) 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산의 제조

36> 상기 단계 1)의 메틸 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]-1-사이클로헥산카복실레이트(9.6 g)을 메탄올(100 ml)에 녹인 후에 2N-수산화나트륨 수용액(50 ml)을 가하고 3시간 동안 환류시켰다. 상기 반응혼합물을 농축하고 잔사를 증류수(150 ml)로 희석한 후에 에틸에테르(100 ml)로 세척하였다. 수용액층에 6N-염산 수용액을 적가하여 산성화(pH=3)하여 생성시킨 흰색 고체를 여과 및 건조하여 표제화합물 6.1 g을 수득하였다.

37> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.15 (d, 2H), 1.97 (t, 2H), 1.70 (m, 3H), 1.49–1.37 (m, 3H)

38> 단계 3) 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-tert-부톡시카보닐-3-피페리딘올의 제조

3> 참조예 1의 단계 4)에서 얻은 tert-부틸

4-아미노-3-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(20.0 g, 92 mmol)와 상기 단계 2)의 1-[N-(푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산(5.0 g)을 다이메틸포름아마이드(DMF; 70 ml)에 녹인 후에 하이드록시벤조트리아졸(HOBt; 3.1 g, 23.1 mmol)과 다이아이소프로필에틸아민(DIEA; 9.0 ml, 53.4 mmol)을 차례로 가하였다. 반응혼합물을 0 °C로 냉각시킨 후 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 염산염(EDC-HCl; 5.1 g, 26.7 mmol)을 가하고 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 에틸아세테이트 (200 ml)로 희석한 후 10% 시트르산 수용액, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 차례로 세척하고 유기층을 황산나트륨으로 탈수 및 농축하였다. 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 4.3 g을 수득하였다.

40> 단계 4) 4-[N-[1-[N-(푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염의 제조

41> 상기 단계 3)의 4-1-[N-(푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐아미노-1-tert-부틸시카보닐-3-피페리딘을(30 g)을 3N-염산/에틸아세테이트(100 ml)에 녹이고 상온에서 약 2시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 에틸에테르(100 ml)를 적가한 후 생성된 흰색 고체를 여과 및 건조하여 표제화합물 3.6 g을 수득하였다.

42> ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.88 (d, 1H), 2.73 (d, 1H), 2.33 (t, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.73 (m, 3H), 1.41 (m, 2H), 1.31 (m, 1H)

3> 단계 5) 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메틸
술포닐페닐)피페리딘-3-올의 제조

14> 상기 단계 4)의 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-3-피
페리딘올 염산염(600 mg, 1.55 mmol)과 1-플루오르페닐 메틸 술포 (272 mg, 1.55 mmol)을 다이
메틸포름아마이드(30 ml)에 녹이고 탄산칼륨(500 mg)을 가하였다. 상기 반응혼합물을 약 100
℃에서 철야로 교반한 후 상온으로 냉각하고 에틸아세테이트(200 ml)로 희석하고 소금물로 세
척한 후 유기층을 황산나트륨으로 탈수 및 농축하였다. 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 흰
색 고체의 표제화합물 390 mg을 수득하였다.

45> ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.13
(m, 2H), 6.55 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.27 (m, 5H), 2.81 (m, 1H), 2.67 (t,
1H), 2.22 (t, 2H), 1.99 (m, 3H), 1.70 (m, 4H), 1.48-1.29 (m, 3H)

146> 단계 6) 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메틸술포
닐페닐)피페리딘-3-온의 제조

147> 상기 단계 5)의 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-
메틸술포닐페닐)피페리딘-3-올(0.39 g, 0.77 mmol)을 다이메틸설폭사이드(DMSO; 3 ml)에 녹이
고 트라이에틸아민(0.4 ml)을 적가하였다. 반응혼합물을 0 ℃로 냉각한 후 삼산화황-피리딘
복합물(SO₃-Pyridine complex; 0.4 g, 2.51 mmol)을 천천히 가하고 나서 약 2시간 동안 교반하

였다. 반응혼합물을 에틸아세테이트(20 ml)로 희석하고 소금물로 세척한 후 유기층을 황산나트륨으로 탈수 및 농축하였다. 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체의 표제화합물 155 mg을 수득하였다.

48> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.1 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 6.5 (m, 1H), 6.4 (s, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.7 (dd, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 1.4-2.0 (m, 10H)

49> 실시예 2. 4-[N-[1-[N-(푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(3-플루오르-2-메틸술포닐페닐)피페리딘-3-온의 제조

50> 상기 실시예 1의 단계 5)에서 1-플루오르페닐 메틸 술포 대신에 2,6-다이플루오르페닐 메틸 술포를 사용한 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 230 mg을 수득하였다.

51> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.48 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.68 (d, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.24 (d, 2H), 2.00 (t, 3H), 1.75 (m, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.47 (m, 1H)

152> 실시예 3. 4-[N-[1-[N-(푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-나이트로페닐)피페리딘-3-온의 제조

3> 상기 실시예 1의 단계 5)에서 1-플루오르페닐 메틸 술폰 대신에 2,5-다이플루오르나이트로벤젠을 사용한 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 170 mg을 수득하였다.

4> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.22 (m, 5H), 6.55 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.86, (q, 3H), 3.41 (t, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.31 (broad, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.38 (m, 1H)

5> 실시예 4. 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-폼일페닐)피페리딘-3-온의 제조

56> 상기 실시예 1의 단계 5)에서 1-플루오르페닐 메틸 술폰 대신에 2,5-다이플루오르벤즈알데하이드를 사용한 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 190 mg을 수득하였다.

57> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 10.32 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.14 (t, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.73-1.51 (m, 5H), 1.43-1.21 (m, 3H)

58> 실시예 5. 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-아이소프로필술폰페닐)피페리딘-3-온의 제조

3> 상기 실시예 1의 단계 5)에서 1-플루오르페닐 메틸 술폰 대신에 1-플루오르페닐 아이소프로필 술폰을 사용한 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 173 mg을 수득하였다.

10> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.74 (d, 2H), 3.15 (t, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.98 (m, 3H), 1.72 (d, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.31 (m, 1H), 1.29 (d, 3H); 1.09 (d, 3H)

31> 실시예 6. 4-[N-[1-[N-(푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-메틸술폰페닐)피페리딘-3-온의 제조

62> 상기 실시예 1의 단계 5)에서 1-플루오르페닐 메틸 술폰 대신에 2,5-다이플루오르페닐 메틸 술폰을 사용한 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 150 mg을 수득하였다.

163> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.8 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.18-1.31 (m, 12H)

164> 실시예 7. 4-[N-[1-[N-(푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-메톡시-2-메틸술폰페닐)피페리딘-3-온의 제조

- 35> 상기 실시예 1의 단계 5)에서 1-플루오르페닐 메틸 술폰 대신에 2-플루오르-5-메톡시페닐 메틸 술폰을 사용한 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 135 mg을 수득하였다.
- 36> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.83 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.2-1.15 (m, 12H)
- 67> 실시예 8. 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-싸이오메톡시페닐)피페리딘-3-온의 제조
- 68> 단계 1) 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-싸이오메톡시페닐)피페리딘-3-온의 제조
- 69> 실시예 1의 단계 4)에서 얻은 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염(300 mg)을 톨루엔(5 ml)에 현탁시킨 후, 1-브로모-4-플루오르-2-싸이오메톡시벤젠(250 mg), 탄산세슘(1.72 g), (S)-2,2-비스(다이페닐포스포노)-1,1-바이나프틸(BINAP; 150 mg)과 트라이스(다이벤질이텐아세톤)다이팔라듐(122 mg)을 차례로 넣고 질소대기(nitrogen atmosphere) 하에서 100 °C로 약 8시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 에틸아세테이트(30 ml)로 희석하고 여과한 후 농축하고 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 179 mg을 수득하였다.

02> ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ 7.52 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 6.87 (d, 1H), 6.53 (d, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.73-1.51 (m, 5H), 1.43-1.21 (m, 3H)

1> 단계 2) 4-[N-[1-[N-(푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-싸이오메톡시페닐)피페리딘-3-온의 제조

72> 상기 단계 1)의 4-[N-[1-[N-(푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-싸이오메톡시페닐)피페리딘-3-올(0.15 g)을 다이메틸설폭사이드(DMSO; 3 ml)에 녹이고 트라이에틸아민(0.16 ml)을 적가하였다. 반응혼합물을 0 °C로 냉각한 후 삼산화황-피리딘 복합물(SO₃-Pyridine complex; 0.15 g)을 천천히 가하고 약 4시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응혼합물을 에틸아세테이트(20 ml)로 희석하고 소금물로 세척한 후 유기층을 황산나트륨으로 탈수 및 농축하였다. 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체의 표제화합물 84 mg을 수득하였다.

173> ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.52 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.73 (m, 6H), 1.51 (m, 2H), 1.44 (m, 1H)

4> 실시예 9. 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-시아이아노페닐)피페리딘-3-온의 제조

5> 상기 실시예 8의 단계 1)에서 1-브로모-4-플루오르-2-싸이오메톡시벤젠 대신에 2-브로모벤조나이트릴을 사용한 것을 제외하고 실시예 8과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 160 mg 을 수득하였다.

76> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.53 (q, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.89 (dt, 3H), 3.41 (t, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 3H), 1.73-1.69 (m, 3H), 1.43-1.21 (m, 3H)

77> 실시예 10. 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-메톡시아세칠아미노페닐)피페리딘-3-온의 제조

78> 단계 1) 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-나이트로페닐)피페리딘-3-온의 제조

79> 실시예 1의 단계 4)에서 얻은 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염(6.0 g)을 에탄올(50 ml)에 녹이고 2,5-다이플루오르나이트로벤젠 (3.7 ml)과 트라이에틸아민(4.8 ml)을 차례로 가한 후 철야로 환류시켰다. 반응혼합물을 농축한 후 생성된 노란색 고체를 여과 및 건조하여 표제화합물 7.2 g을 수득하였다.

30> ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.52 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.73 (m, 6H), 1.51 (m, 2H), 1.44 (m, 1H)

31> 단계 2) 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-아미노-4-플루오르페닐)피페리딘-3-올의 제조

32> 상기 단계 1)의 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-나이트로페닐)피페리딘-3-올(7.0 g, 14.7 mmol)을 에탄올 (70 ml)에 녹인 후 염화주석(II)수화물(1.13 g, 44.2mmol)을 가하고 약 80 °C에서 약 4시간 동안 환류 교반한 후 냉각시켰다. 반응혼합물을 농축시키고 잔사를 에틸아세테이트(100 ml)에 희석한 후 29% 암모니아수로 알칼리화(pH=8)하여 생성된 흰색 고체를 여과하였다. 여액에 증류수(100 ml)를 가하고 분리된 유기층을 황산나트륨으로 탈수한 후 농축하여 표제화합물 5.1 g을 수득하였다.

83> ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ 7.50 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.55 (q, H), 6.49 (s, 1H), 6.38 (m, 2H), 4.10 (broad, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.24 (d, 1H), 3.01 (d, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.75 (m, 4H), 1.46-1.27 (m, 3H)

- 4> 단계 3) 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-메톡시아세칠아미노페닐]피페리딘-3-올의 제조
- 15> 상기 단계 2)의 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-아미노페닐)피페리딘-3-올(1.0 g, 2.24 mmol)을 테트라하이드로퓨란(30 ml)에 녹이고 0 °C로 냉각한 후 탄산나트륨(350 mg, 3.36 mmol)과 메톡시아세칠클로라이드(0.53 ml, 5.82 mmol)를 차례로 적가하였다. 반응혼합물을 상온에서 약 4시간 동안 교반한 후 얼음물(20 ml)을 넣고 농축시킨 후 에틸아세테이트(50 ml)로 추출하였다. 분리된 유기층을 황산나트륨으로 탈수 및 농축하였다. 잔사를 에틸아세테이트로 결정화하여 표제화합물 1.1 g을 수득하였다.
- 86> 단계 4) 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-메톡시아세칠아미노페닐]피페리딘-3-올의 제조
- 87> 상기 단계 3)의 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-메톡시아세칠아미노페닐)피페리딘-3-올(1.1 g)을 다이메틸설폭사이드(DMSO; 5 ml)에 녹이고 트라이에틸아민(1.2 ml)을 적가하였다. 반응혼합물을 0 °C로 냉각한 후 삼산화황-피리딘 복합물(SO₃-Pyridine complex; 0.9 g)을 천천히 가하고 약 4시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응혼합물을 에틸아세테이트 (20 ml)로 희석하고 소금물로 세척한 후 유기층을 황산나트륨으로 탈수 및 농축하였다. 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체의 표제화합물 820 mg을 수득하였다.

8> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.42 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.63 (d, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.31 (broad, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.38 (m, 1H)

39> 실시예 11. 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-메톡시카보닐아미노페닐)피페리딘-3-온의 제조

30> 상기 실시예 10의 단계 3)에서 메톡시아세틸클로라이드 대신에 메틸클로로포메이트를 사용한 것을 제외하고 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 671 mg을 수득하였다.

91> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.53 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.19 (t, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.21 (m, 1H)

92> 실시예 12. 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-사이클로프로필카보닐아미노페닐)피페리딘-3-온의 제조

93> 상기 실시예 10의 단계 3)에서 메톡시아세틸클로라이드 대신에 사이클로프로필카보닐클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 670 mg을 수득하였다.

4> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.74 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.23 (t, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.31 (broad, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.09 (q, 3H), 0.88 (q, 3H)

95> 실시예 13. 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-아이소부틸릴아미노페닐)피페리딘-3-온의 제조

96> 상기 실시예 10의 단계 3)에서 메톡시아세틸클로라이드 대신에 아이소부틸릴클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 522 mg을 수득하였다.

97> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.25 (t, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.31 (broad, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.21 (m, 6H)

198> 실시예 14. 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(4-클로로부틸릴)아미노페닐]피페리딘-3-온의 제조

- 19> 상기 실시예 10의 단계 3)에서 메톡시아세틸클로라이드 대신에 클로로뷰티릴클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 750 mg을 수득하였다.
- 20> ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.547(s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.25 (t, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.80-2.52 (m, 5H), 2.44 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.88-1.58 (m, 4H), 1.52-1.22 (m, 5H)
- 01> 실시예 15. 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(3,3-다이메틸아제티딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조
- 02> 단계 1) 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(3-클로로-2,2-다이메틸프로피온일)아미노페닐]피페리딘-3-올의 제조
- 03> 상기 실시예 10의 단계 3)에서 메톡시아세틸 클로라이드 대신에 3-클로로피발로릴 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실시예 10의 단계 3)과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 1.1 g을 수득하였다.
- 04> 단계 2) 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(3,3-다이메틸아제티딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-올의 제조

15> 상기 단계 1)의 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(3-클로로-2,2-다이에틸프로피온일)아미노페닐]피페리딘-3-올(1.1 g)을 다이클로로메탄(40 ml)에 녹이고 0 °C로 냉각한 후 소듐 tert-부톡사이드(NaOtBu, 600 mg)를 천천히 가한다. 반응혼합물을 상온에서 철야로 교반한 후 다이클로로메탄으로 희석하고 유기층을 포화 소금물로 세척 및 황산나트륨으로 탈수한 후 농축한다. 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리정제하여 표제화합물 762 mg을 수득하였다.

36> 단계 3) 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(3,3-다이에틸아제티딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

07> 상기 단계 2)의 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(3,3-다이에틸아제티딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-올(0.5 g)을 다이메틸설폭사이드(DMSO; 10 ml)에 녹이고 트라이에틸아민(0.5 ml)을 적가한다. 반응혼합물을 0 °C로 냉각한 후 삼산화황-피리딘 복합물(SO₃-Pyridine complex; 0.45 g)을 천천히 가하고 약 4시간 동안 상온에서 교반한다. 반응혼합물을 에틸아세테이트(20 ml)로 희석하고 소금물로 세척한 후 유기층을 황산나트륨으로 탈수 및 농축한다. 생성된 고체를 여과 및 건조하여 흰색 고체의 표제화합물 340 mg을 수득하였다.

108> ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ 7.81 (d, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.54 (q, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.63 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.27 (t,

1H), 3.19 (d, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.26 (t, 2H), 1.97 (t, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.48 (m, 2H), 1.36-1.21 (m, 7H)

9> 실시예 16. 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(피롤리딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

10> 상기 실시예 15의 단계 1)에서 3-클로로피발로릴 클로라이드 대신에 4-클로로부틸일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실시예 15와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 230 mg을 수득하였다.

11> ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ 7.49 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.03 (m, 3H), 6.53 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.55 (d, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.96 (m, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.48 (m, 1H)

12> 실시예 17. 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(1,1-다이옥소-아이소싸이아졸리딘-2-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

13> 상기 실시예 15의 단계 1)에서 3-클로로피발로릴 클로라이드 대신에 3-클로로프로판술폰 일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실시예 15와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 80 mg을 수득하였다.

4> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.23 (t, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.27 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.73 (m, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.38 (m, 1H)

15> 실시예 18. 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(피페리딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

16> 상기 실시예 15의 단계 1)에서 3-클로로피발로릴 클로라이드 대신에 5-클로로발로릴 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실시예 15와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 130 mg을 수득하였다.

17> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.50 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.52-3.27 (m, 4H), 2.96 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.98-1.75 (m, 6H), 1.66 (m, 4H), 1.44-1.25 (m, 4H)

18> 실시예 19. 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(피롤-1-일)]피페리딘-3-온의 제조

19> 단계 1) 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(피롤-1-일)]피페리딘-3-온의 제조

10> 실시예 10의 단계 2)에서 얻은

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-아미노-4-플루오르페닐)피페리딘-3-올(3.0 g)과 2,5-다이메톡시테트라하이드로퓨란(0.96 ml)을 아세트산(80 ml)에서 1시간 동안 환류시킨 후 감압 농축하였다. 잔사를 다이클로로메탄(70 ml)에 희석하고 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 세척한 후 유기층을 황산나트륨으로 탈수하고 농축하였다. 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리정제하여 흰색 고체상의 표제화합물 1.8 g을 수득하였다.

21> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.50 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.00 (broad, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.19 (d, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.98-1.75 (m, 6H), 1.66 (m, 4H), 1.44-1.25 (m, 4H)

22> 단계 2) 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(피롤-1-일)페닐]피페리딘-3-올의 제조

23> 상기 단계 1)의 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(N-피롤-1-일)페닐]피페리딘-3-올(1.8 g)을 다이메틸설폭사이드(DMSO; 10 ml)에 녹이고 트라이에틸아민(2 ml)을 적가하였다. 반응혼합물을 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각한 후 삼산화황-피리딘 복합물(SO_3 -Pyridine complex; 1.8 g)을 천천히 가하고 약 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응혼합물을 에틸아세테이트(50 ml)로 희석하고 소금물로 세척한 후 유기층을 황산나트륨으로

탈수하고 농축하였다. 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리정제하여 고체의 표제화합물 1.5 g을 수득하였다.

24> ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.95 (m, 5H), 6.41 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.29 (q, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.23 (d, 2H), 1.95 (t, 2H), 1.76-1.53 (m, 4H), 1.52-1.22 (m, 3H)

25> 실시예 20. 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(옥사졸-4-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

26> 단계 1) 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(옥사졸-4-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

27> 실시예 4에서 얻은

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-폼일페닐)피페리딘-3-온(3.0 g, 6 mmol), 탄산칼륨 (2.0 g, 20 mmol)과 p-톨루엔술포닐메틸 아이소시아이드(TosMIC; 1.8 g, 9 mmol)를 메탄올(500 ml)에서 약 2시간 동안 환류시켰다. 반응혼합물을 농축한 후 물을 가하고 다이클로로메탄으로 추출한 후 유기층을 황산나트륨으로 탈수하고 농축하였다. 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리정제하여 표제화합물 3.2 g을 수득하였다.

28> 단계 2) 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(옥사졸-4-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

29> 상기 단계 1)의 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(옥사졸-4-일)페닐]피페리딘-3-올(3.36 g, 6 mmol)을 다이메틸설폭사이드(DMSO; 20 ml)에 녹이고 트라이에틸아민(2.7 ml, 19 mmol)을 적가한다. 반응혼합물을 0 °C로 냉각한 후 삼산화황-피리딘 복합물(SO₃-Pyridine complex; 3.04 g, 19 mmol)을 천천히 가하고 약 2시간 동안 상온에서 교반한다. 반응혼합물을 에틸아세테이트(100 ml)로 희석하고 소금물로 세척한 후 유기층을 황산나트륨으로 탈수하고 농축한다. 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리정제하여 고체의 표제화합물 1.67 g을 수득하였다.

30> ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.54 (d, 2H), 4.67 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.29 (d, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.84-1.62 (m, 5H), 1.43-1.19 (m, 3H)

31> 실시예 21. 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(N-메틸카바모일)페닐]피페리딘-3-올의 제조

32> 단계 1) 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(N-메틸카바모일)페닐]피페리딘-3-올의 제조

33> 실시예 4에서의 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-폼일페닐)피페리딘-3-올(4.0 g)과 인산수소나트륨(NaH₂PO₄; 340 mg)을 아세트나이트릴(20 ml)와 증류수(6 ml) 혼합용액에 녹인 후 35 %-과산화수소 수용액(1.0 ml)와 하이포염

소산 소듐(NaClO_4 ; 1.2 g) 수용액(30 ml)을 약 10 °C에서 차례대로 적가하였다. 약 1시간 동안 상온에서 교반한 후 아황산 소듐(1.0 g)을 넣고 10%-염산 수용액으로 산성화시켜 생성된 고체를 여과 및 건조하여 벤조산 3.6 g을 수득하였다. 벤조산(2.5 g), 모노메틸아민-염산염(1.0 g)과 벤조트리아졸-1-일옥시트라이피롤리디노포스포니움 헥사포스페이트(PyBOP; 800 mg)를 다이클로로메탄(MC; 30 ml)에 녹인 후 0 °C로 냉각하고 다이아이소프로필에틸아민 (DIEA; 1.0 g)을 적가하였다. 상온에서 약 4시간 동안 교반한 후 물을 가하고 유기층을 분리하여 황산나트륨으로 탈수하고 농축하였다. 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리정제하여 고체의 표제화합물 1.5 g을 수득하였다.

34> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 10.25 (broad, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.22-7.16 (m, 4H), 6.56 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.91-3.79 (m, 2H), 3.35 (d, 1H), 3.21 (d, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.00 (m, 4H), 1.70 (m, 4H), 1.40-1.20 (m, 3H)

35> 단계 2) 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(N-메틸카바모일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

36> 상기 단계 1)의 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(N-메틸카바모일)페닐]피페리딘-3-올(1.8 g)을 다이메틸설폭사이드(DMSO; 10 ml)에 녹이고 트라이에틸아민(2 ml)을 적가하였다. 반응혼합물을 0 °C로 냉각한 후 삼산화황-피리딘 복합물(SO_3 -Pyridine complex; 1.8 g)을 천천히 가하고 약 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응혼합물을 에틸아세테이트 (50 ml)로 희석하고 소금물로 세척한 후 유기층을

황산나트륨으로 탈수하고 농축하였다. 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리정제하여 고체의 표제화합물 1.2 g을 수득하였다.

37> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.86 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.16 (m, 3H), 6.55 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.56 (d, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.26 (d, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.27(m, 2H), 1.70 (t, 3H), 1.43-1.21 (m, 3H)

38> 실시예 22. 4-[N-[1-[N-(푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-(N,N-다이메틸카바모일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

39> 실시예 21의 단계 1)에서 모노메틸아민-염산염 대신에 다이메틸아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 21과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 1.05 g을 수득하였다.

40> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.49 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.99 (m, 3H), 6.54 (q, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.73 (m, 1H),, 3.53 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.58 (broad, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.47-1.24 (m, 3H)

41> 실시예 23. 4-[N-[1-[N-(푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-(N-싸이클로프로필카바모일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

42> 실시예 21의 단계 1)에서 모노메틸아민-염산염 대신에 싸이클로프로필아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 21과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 240 mg을 수득하였다.

43> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.11 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.13 (m, 3H), 6.55 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.42-1.23 (m, 3H), 0.88 (m, 2H), 0.55 (m, 2H)

44> 실시예 24. 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-아미노페닐)피페리딘-3-온의 제조

45> 단계 1) 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-아미노페닐)피페리딘-3-온의 제조

46> 실시예 10의 단계 2)에서 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-나이트로페닐)피페리딘-3-온 대신에 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-나이트로페닐)피페리딘-3-온을 사용한 것을 제외하고 실시예 10의 단계 2)와 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 1.1 g을 수득하였다.

47> 단계 2) 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-아미노페닐)피페리딘-3-온의 제조

48> 상기 단계 1)의 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-아미노페닐)피페리딘-3-온(1.1 g)을 다이메틸설폭사이드(DMSO; 5 ml)에 녹이

고 트라이에틸아민(1.2 ml)을 적가하였다. 반응혼합물을 0 °C로 냉각한 후 삼산화황-피리딘 복합물(SO₃-Pyridine complex; 0.9 g)을 천천히 가하고 약 4시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응혼합물을 에틸아세테이트(20 ml)로 희석하고 소금물로 세척한 후 유기층을 황산나트륨으로 탈수하고 농축하였다. 잔사를 크로마토그래피로 분리정제하여 흰색 고체의 표제화합물 820 mg 을 수득하였다.

49> ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.11 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.16 (m, 4H), 2.80 (d, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.23 (d, 1H), 2.00-1.78 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.42-1.21 (m, 3H)

50> 실시예 25. 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-나이트로페닐)피페리딘-3-온의 제조

51> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산, 및 실시예 1의 단계 5)에서 1-플루오르페닐 메틸 술폰 대신에 1-플루오르나이트로벤젠을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 330 mg을 수득하였다.

52> ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.86 (q, 3H), 3.41 (t, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.31 (broad, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.38 (m, 1H)

- 53> 실시예 26. 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조
- 54> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 870 mg을 수득하였다.
- 55> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.20 (t, 2H), 1.98 (m, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.38(m, 1H)
- 56> 실시예 27. 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-에탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조
- 57> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산, 및 실시예 1의 단계 5)의 1-플루오르페닐 메틸 술폰 대신에 1-플루오르페닐 에틸 술폰을 사용한 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 330 mg을 수득하였다.

58> ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ 8.07 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.11 (t, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.24 (t, 2H), 2.00 (t, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.31 (m, 1H), 1.10 (t, 3H)

59> 실시예 28. 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(3,3-다이메틸-아제티딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

60> 실시예 15의 단계 2)에서 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(3-클로로-2,2-다이메틸프로피온일)아미노페닐]피페리딘-3-올 대신에 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(3-클로로-2,2-다이메틸프로피온일)아미노페닐]피페리딘-3-올을 사용하는 것을 제외하고 실시예 15와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 240 mg을 수득하였다.

61> ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ 7.80 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.50 (d, 1H), 3.43 (t, 1H), 3.21 (d, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.24 (t, 2H), 1.96 (t, 2H), 1.74-1.69 (m, 4H), 1.43-1.20 (m, 10H)

62> 실시예 29. 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(피롤리딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

33> 실시예 15의 단계 2)에서 4-[N-[1-[N-(푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(3-클로로-2,2-다이에틸프로피온일)아미노페닐]피페리딘-3-올 대신에 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(4-클로로부틸)아미노페닐]피페리딘-3-올을 사용하는 것을 제외하고 실시예 15와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 130 mg을 수득하였다.

64> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, 1H), 7.09-6.90 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (q, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 7H), 2.23 (m, 5H), 1.94 (t, 2H), 1.70-1.58 (m, 4H), 1.40-1.21 (m, 3H)

65> 실시예 30. 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(옥사졸리딘-2-온-3-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

66> 실시예 15의 단계 2)에서 4-[N-[1-[N-(푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(3-클로로-2,2-다이에틸프로피온일)아미노페닐]피페리딘-3-올 대신에 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(2-클로로-에톡시카보닐)아미노페닐]피페리딘-3-올을 사용하는 것을 제외하고 실시예 15와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 130 mg을 수득하였다.

37> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.06 (s, 1H), 6.88 (q, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.32 (t, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.16 (m, 3H), 2.84 (d, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.23 (d, 2H), 2.11-1.83 (m, 3H), 1.64-1.52 (m, 4H), 1.48-1.27 (m, 6H)

38> 실시예 31. 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(이미다졸리딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

69> 실시예 15의 단계 2)에서 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(3-클로로-2,2-다이메틸부틸)아미노페닐]피페리딘-3-올 대신에 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(2-클로로에틸카바모일)아미노페닐]피페리딘-3-올을 사용하는 것을 제외하고 실시예 15와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 79 mg을 수득하였다.

70> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.14 (d, 1H), 7.03-6.91 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.93-3.51 (m, 8H), 3.43 (m, 1H), 3.21 (t, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.46-1.26 (m, 3H)

71> 실시예 32. 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-(3,3-다이메틸-아제티딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

72> 실시예 15의 단계 2)에서 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(3-클로로-2,2-다이메틸프로피온일)아미노페닐]피페리딘-3-올 대신에

4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-(3-클로로-2,2-다이에틸프로피온일)아미노페닐]피페리딘-3-올을 사용하는 것을 제외하고 실시예 15와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 373 mg을 수득하였다.

73> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.62 (s, 1H), 7.87 (f, 1H), 7.11 (q, 3H), 6.87 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.31 (d, 1H), 3.14 (d, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.17 (m, 3H), 1.88 (q, 2H), 1.67 (m, 5H), 1.45-1.26 (m, 12H)

74> 실시예 33. 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-(피롤리딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

75> 실시예 15의 단계 2)에서 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(3-클로로-2,2-다이에틸프로피온일)아미노페닐]피페리딘-3-올 대신에 4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-(4-클로로부틸아미노)페닐]피페리딘-3-올을 사용하는 것을 제외하고 실시예 15와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 373 mg을 수득하였다.

76> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.33 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.55 (d, 1H), 3.41 (d, 1H), 3.23 (t, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.23 (m, 6H), 1.96 (t, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.45-1.21 (m, 3H)

77> 실시예 34. 4-[N-[1-[N-(5-클로로-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조

78> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(5-클로로-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 1.1 g을 수득하였다.

79> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.24 (d, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.65 (m, 3H), 1.45 (m, 3H)

80> 실시예 35. 4-[N-[1-[N-(5-클로로-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-에탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조

81> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(5-클로로-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것과 단계 5)에서 1-플루오르페닐 메틸 술폰 대신에 1-플루오르페닐 에틸 술폰을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 450 mg을 수득하였다.

12> ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ 8.06 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.45 (m, 4H), 6.92 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.23 (d, 2H), 1.97 (m, 3H), 1.65 (m, 3H), 1.45 (m, 3H), 1.12 (t, 3H)

33> 실시예 36. 4-[N-[1-[N-(5-클로로-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-아이소프로판술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조

84> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(5-클로로-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것과 단계 5)에서 1-플루오르페닐 메틸 술폰 대신에 1-플루오르페닐 아이소프로판 술폰을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 560 mg을 수득하였다.

185> ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ 8.05 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.24 (d, 2H), 1.89 (m, 3H), 1.70 (m, 3H), 1.43 (m, 3H), 1.30 (d, 3H), 1.08 (d, 3H)

286> 실시예 37. 4-[N-[1-[N-(5-클로로-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(5-플루오르-2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조

287> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(5-클로로-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것과 단계 5)에

서 1-플루오르페닐 메탄 술폰 대신에 2,4-다이플루오르페닐 메탄 술폰을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 210 mg을 수득하였다.

38> ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.80 (m, 1H), 7.35 (m, 5H), 6.93 (d, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.24 (d, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.70 (m, 3H), 1.42 (m, 3H)

89> 실시예 38. 4-[N-[1-[N-(5-메틸-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조

90> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(5-메틸-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 562 mg을 수득하였다.

91> ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 6.76 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.24 (d, 2H), 1.95 (m, 3H), 1.70 (m, 3H), 1.45 (m, 3H)

92> 실시예 39. 4-[N-[1-[N-(5-메틸-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-아이소프로판술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조

93> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(5-메틸-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것과 단계 5)에서 1-플루오르페닐 메탄 술폰 대신에 1-플루오르페닐 아이소프로판 술폰을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 110 mg을 수득하였다.

94> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.21 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 6.79 (d, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 1.89 (m, 3H), 1.70 (m, 3H), 1.43 (m, 3H), 1.30 (d, 3H), 1.08 (d, 3H)

95> 실시예 40. 4-[N-[1-[N-(5-메틸-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(5-플루오르-2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조

96> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(5-메틸-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것과 단계 5)에서 1-플루오르페닐 메탄 술폰 대신에 2,4-다이플루오르페닐 메탄 술폰을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 222 mg을 수득하였다.

97> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.19 (s,

3H), 3.18 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.24 (d, 2H), 1.95 (m, 3H), 1.70 (m, 3H),
1.42 (m, 3H)

98> 실시예 41. 4-[N-[1-[N-(3-메틸-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조

99> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(3-메틸-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 131 mg을 수득하였다.

100> ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ 8.09 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.29 (td, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.32 (m, 1H)

101> 실시예 42.

4-[N-[1-[N-(2-메틸-퓨란-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조

102> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(2-메틸-퓨란-3-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 180 mg을 수득하였다.

03> ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ 8.09 (d, 1H), 7.66 (q, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.29 (td, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.32 (m, 1H)

04> 실시예 43.

4-[N-[1-[N-(5-메틸-퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조

05> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(5-메틸-퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 123 mg을 수득하였다.

06> ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ 8.09 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.29 (dt, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.32 (m, 1H)

07> 실시예 44.

4-[N-[1-[N-(5-브로모-푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일-4-메톡시페닐)피페리딘-3-온의 제조

08> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(5-메틸-푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것과 단계 5)에서의 1-플루오르페닐 메탄 술폰 대신에 2-플루오르-5-메톡시페닐 메탄 술폰을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 254 mg을 수득하였다.

09> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.8 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.18-1.31 (m, 12H)

10> 실시예 45. 4-[N-[1-[N-(4,5-다이메틸-푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조

11> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(4,5-다이메틸-푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 270 mg을 수득하였다.

12> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.29 (td,

1H), 3.18 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.32 (m, 1H)

13> 실시예 46. 4-[N-[1-[N-(4,5-다이메틸-푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-(피롤리딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

14> 실시예 15의 단계 2)에서 4-[N-[1-[N-(푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(3-클로로-2,2-다이메틸프로피온일)아미노페닐]피페리딘-3-올 대신에 4-[N-[1-[N-(4,5-다이메틸-푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-(4-클로로부티릴)아미노페닐]피페리딘-3-올을 사용하는 것을 제외하고 실시예 15와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 440mg을 수득하였다.

15> ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ 7.23 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.33 (d, 1H), 3.21 (t, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.28 (d, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.75 (m, 4H), 1.43-1.21 (m, 3H)

16> 실시예 47. 4-[N-[1-[N-(몰포린-4-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조

17> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(몰포린-4-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 80 mg을 수득하였다.

18> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.1 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 6.4 (s, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.7 (dd, 2H), 3.1 (s, 3H), 1.4-2.0 (m, 10H)

19> 실시예 48.

4-[N-[1-[N-(벤조싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조

20> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(벤조싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 250 mg을 수득하였다.

21> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.65 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 5H), 6.25 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.29 (td, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.32 (m, 1H),

322> 실시예 49.

4-[N-[1-[N-(벤조싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-tert-부톡시카보닐페닐)피페리딘-3-온의 제조

23> 실시예 8의 단계 1)에서 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염 대신에 4-[N-[1-[N-(벤조싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염을 사용하는 것과 1-브로모-4-플루오르-2-싸이오메톡시벤젠 대신에 2-tert-부틸 부로모벤조에이트을 사용하는 것을 제외하고 실시예 8과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 110 mg을 수득하였다.

24> ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ 7.84 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.43 (f, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.29 (td, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.48 (m, 2H), 1.32 (m, 1H)

25> 실시예 50.

4-[N-[1-[N-(벤조싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-클로로-5-트라이플루오르메틸페닐)피페리딘-3-온의 제조

26> 실시예 8의 단계 1)에서 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염 대신에 4-[N-[1-[N-(벤조싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염을 사용하는 것과 1-브로모-4-플루오르-2-싸이오메톡시벤젠 대신에 1-브로모-2-클로로-5-트라이플루오르메틸벤젠을 사용한 것을 제외하고 실시예 8과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 222 mg을 수득하였다.

27> ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ 7.86 (m, 3H), 7.46 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.25 (t, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.01 (t, 2H), 1.82-1.61 (m, 4H), 1.20 (m, 2H), 1.18 (m, 1H)

28> 실시예 51.

4-[N-[1-[N-(벤조싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-클로로-2-플루오르-페닐)피페리딘-3-온의 제조

29> 실시예 8의 단계 1)에서 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염 대신에 4-[N-[1-[N-(벤조싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염을 사용하는 것과 1-브로모-4-플루오르-2-싸이오메톡시벤젠 대신에 1-브로모-2-플루오르-4-클로로벤젠을 사용하는 것을 제외하고 실시예 8과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 76 mg을 수득하였다.

30> ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ 7.86 (m, 3H), 7.42 (m, 3H), 7.06 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.27 (t, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.01 (t, 2H), 1.82-1.61 (m, 4H), 1.20 (m, 2H), 1.18 (m, 1H)

31> 실시예 52.

4-[N-[1-[N-(벤조싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메틸페닐)피페리딘-3-온의 제조

32> 실시예 8의 단계 1)에서 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염 대신에 4-[N-[1-[N-(벤조싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염을 사용하는 것과 1-브로모-4-플루오르-2-싸이오메톡시벤젠 대신에 1-브로모톨루엔을 사용하는 것을 제외하고 실시예 8과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 123 mg을 수득하였다.

33> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.87 (m, 3H), 7.45 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.01 (t, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.47-1.37 (m, 3H)

34> 실시예 53. 4-[N-[1-[N-(3-메틸-벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조

35> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(3-메틸-벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 250 mg을 수득하였다.

36> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.51-7.32 (m, 6H), 6.73 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.29 (td, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.32 (m, 1H)

37> 실시예 54. 4-[N-[1-[N-(3-메틸-벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(5-플루오르-2-트라이플루오르메틸페닐)피페리딘-3-온의 제조

38> 실시예 8의 단계 1)에서 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염 대신에 4-[N-[1-[N-(3-메틸-벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염을 사용하는 것과 1-브로모-4-플루오르-2-싸이오메톡시벤젠 대신에 1-브로모-2-트라이플루오르메틸-5-플루오르벤젠을 사용하는 것을 제외하고 실시예 8과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 128 mg을 수득하였다.

39> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, 1H), 7.48-7.31 (m, 7H), 6.75 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.33 (d, 2H), 2.04-1.97 (t, 2H), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.21 (m, 1H)

340> 실시예 55. 4-[N-[1-[N-(3-메틸-벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(5-시아노-2-메톡시페닐)피페리딘-3-온의 제조

341> 실시예 8의 단계 1)에서 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염 대신에 4-[N-[1-[N-(3-메틸-벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염을 사용하는 것과 1-브로모-4-플루오르-2-싸이오메톡시벤젠 대신에 3-브로모-4-메톡시벤조나이트릴을 사용하는 것을 제외하고 실시예 8과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 270 mg을 수득하였다.

42> ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ 7.63 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.24 (t, 1H), 2.78 (m, H), 2.61 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.03 (t, 2H), 1.82-1.61 (m, 4H), 1.20 (m, 2H), 1.18 (m, 1H)

343> 실시예 56. 4-[N-[1-[N-(퀴놀린-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조

344> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(퀴놀린-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 310 mg을 수득하였다.

345> ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ 8.64 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.22 (d, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.40 (t, 2H), 2.02 (t, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.78 (m, 3H), 1.55 (q, 2H), 1.26 (m, 1H)

346> 실시예 57. 4-[N-[1-[N-(퀴놀린-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-(피롤리딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

47> 실시예 15의 단계 2)에서 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(3-클로로-2,2-다이에틸프로피온일)아미노페닐]피페리딘-3-올 대신에 4-[N-[1-[N-(퀴놀린-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-(4-클로로부틸)아미노페닐]피페리딘-3-올을 사용하는 것을 제외하고 실시예 15와 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 900 mg을 수득하였다.

48> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.65 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.30 (d, 1H), 3.21 (t, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.28 (m, 2H)

49> 실시예 58. 4-[N-[1-[N-(퀴놀린-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-나이트로페닐)피페리딘-3-올의 제조

50> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(퀴놀린-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것과 단계 5)에서 1-플루오르페닐 메탄 술폰 대신에 1-플루오르-나이트로벤젠을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 1.7 g을 수득하였다.

51> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.59 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.14-1.09 (m, 2H), 4.70 (m, 1H),

3.73 (s, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.54 (f, 2H), 1.40 (m, 1H)

52> 실시예 59. 4-[N-[1-[N-(피라진-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조

53> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(피라진-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 340 mg을 수득하였다.

54> ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ 7.8 (m, 1H), 7.3-7.1 (m, 4H), 4.7 (m, 1H), 3.7 (dd, 2H), 3.2 (s, 3H), 1.3-2.1 (m, 10H)

55> 실시예 60. 4-[N-[1-[N-(피라진-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온 다이염산염의 제조

56> 실시예 59의 4-[N-[1-[N-(피라진-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온(500 mg)에 포화 염화수소-에틸아세테이트 용액(50 ml)을 가한 후 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 흰색 고체를 여과하여 표제화합물 380 mg을 수득하였다.

57> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.87 (broad, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.3-7.1 (m, 4H), 4.7 (m, 1H), 3.7 (dd, 2H), 3.2 (s, 3H), 1.3-2.1 (m, 10H)

58> 실시예 61. 4-[N-[1-[N-(아이소니코틴일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조

59> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(아이소니코틴일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 430 mg을 수득하였다.

60> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.8 (d, 2H), 7.8 (d, 2H), 7.2-7.4 (m, 3H), 6.3 (s, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.7 (dd, 2H), 3.2 (s, 3H), 1.3-2.1 (m, 10H)

61> 실시예 62. 4-[N-[1-[N-(6-클로로니코틴일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조

62> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(6-클로로니코틴일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 122 mg을 수득하였다.

63> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.63 (d, 1H), 8.09–7.95 (m, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.29 (td, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.95–1.82 (m, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.32 (m, 1H)

64> 실시예 63.

4-[N-[1-[N-(6-클로로니코틴일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-나이트로페닐)피페리딘-3-온의 제조

65> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(6-클로로니코틴일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것과 실시예 1의 단계 5)의 1-플루오르페닐 메틸 술폰 대신에 1-플루오르나이트로벤젠을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 255 mg을 수득하였다.

66> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.98 (m, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.23 (d, 2H), 1.97 (m, 4H), 1.70 (m, 4H), 1.45–1.21 (m, 3H)

67> 실시예 64. 4-[N-[1-[N-(피리딘-2-카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조

38> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(피리딘-2-카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 1.0 g을 수득하였다.

69> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.6 (m, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.1-8.2 (m, 3H), 7.8 (m, 1H), 7.2-7.6 (m, 3H), 4.7 (m, 1H), 3.6 (dd, 2H), 3.2 (s, 3H), 1.3-2.1 (m, 10H)

70> 실시예 65. 4-[N-[1-[N-(피리딘-2-카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온 염산염의 제조

71> 실시예 64의 4-[N-[1-[N-(피리딘-2-카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온(500 mg)에 포화 염화수소-에틸아세테이트 용액(50 ml)을 가한 후 상온에서 약 2시간 동안 교반하였다. 생성된 흰색 고체를 여과하여 표제화합물 410 mg을 수득하였다.

372> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.32 (broad, 1H), 8.6 (m, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.1-8.2 (m, 3H), 7.8 (m, 1H), 7.2-7.6 (m, 3H), 4.7 (m, 1H), 3.6 (dd, 2H), 3.2 (s, 3H), 1.3-2.1 (m, 10H)

373> 실시예 66. 4-[N-[1-[N-(4-플루오르벤조일)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조

- 74> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(4-플루오르벤조일)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 653 mg을 수득하였다.
- 75> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.8 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 6.1 (s, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.7 (dd, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 1.3-2.1 (m, 10H)
- 76> 실시예 67. 4-[N-[1-[N-(4-플루오르벤조일)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노] -1 -(4-플루오르-2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조
- 77> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(4-플루오르벤조일)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것과 단계 5)에서 1-플루오르페닐 메틸 술폰 대신에 2,5-다이플루오르벤젠을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 680 mg을 수득하였다.
- 78> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.2 (m, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.1-1.31(m, 12H)
- 79> 실시예 68. 4-[N-[1-[N-(4-플루오르벤조일)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노] -1 -(2-메탄술폰일-4-메톡시페닐)피페리딘-3-온의 제조

- 80> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(4-플루오르벤조일)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것과 단계 5)에서 1-플루오르페닐 메틸 술폰 대신에 2-플루오르-5-메톡시벤젠을 사용한 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 885 mg을 수득하였다.
- 81> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.1 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.2 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.1-1.31 (m, 12H)
- 82> 실시예 69. 4-[N-[1-[N-(3-페닐프로피온일)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노] -1 -(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온의 제조
- 83> 실시예 1의 단계 3)에서 1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 대신에 1-[N-(3-페닐프로피온일)아미노]사이클로헥산카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 753 mg을 수득하였다.
- 84> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.1 (d, 1H), 7.8 (t, 1H), 7.3-7.5 (m, 4H), 7.1 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.7 (dd, 2H), 3.1 (s, 3H), 2.8 (m, 1H), 1.4-2.1 (m, 10H)

85> 실시예 70. 4-[N-[1-[N-(벤질옥시카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-아세틸아미노)피페리딘-3-온의 제조

86> 실시예 10의 단계 1)에서 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염 대신에 4-[N-[1-[N-(벤질옥시카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염을 사용하는 것과 단계 3)에서 메톡시아세틸클로라이드 대신에 아세틸클로라이드를 사용하는 것을 제외하고 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 670 mg을 수득하였다.

87> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, 1H), 7.48-6.95 (m, 8H), 5.10 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.33 (d, 2H), 2.04-1.97 (t, 2H), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.21 (m, 1H)

88> 실시예 71. 4-[N-[1-[N-(벤질옥시카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-트라이플루오르메틸)피페리딘-3-온의 제조

89> 실시예 8의 단계 1)에서 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염 대신에 4-[N-[1-[N-(벤질옥시카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염을 사용하는 것과 1-브로모-4-플루오르-2-싸이오메톡시벤젠 대신에 1-브로모-2-트라이플루오르메틸벤젠을 사용하는 것을 제외하고 실시예 8과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 228 mg을 수득하였다.

90> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, 1H), 7.48-7.00 (m, 8H), 5.10 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.33 (d, 2H), 2.04-1.97 (t, 2H), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.21 (m, 1H)

【발명의 효과】

91> 시험예 1. 카텡신 K 억제 시험

92> 인체 유방암 세포인 MCF-7 세포(ATCC HTB-22)로부터 공지의 방법 [A. L. Littlewood-Evans, et. al., Cancer Res., 57, 5386 (1997)]에 따라 카텡신 K를 제조하였다.

93> 상기 카텡신 K를 효소원으로 하여, 공지의 방법 [J. Bone. Mineral Res. 12, 1396 (1997)]으로 본 발명의 화합물의 카텡신 K 억제시험을 수행하였다.

94> 즉, 완충용액(NaOAc, pH 5.5) 270 μl 에 25 μM 의 농도가 되도록 기질(Z-Phe-Arg-AMC, Bachem사)을 가한 후, 본 발명의 화합물을 다이메틸설폭사이드에 용융시켜 가한 다음, 카텡신 K 5 μl 를 가하였다.

95> 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 약 1 시간 동안 반응시킨 후, 반응정지 용액(Stop solution; 클로로아세테이트 완충용액, pH 4.0) 0.8 μl 를 가하여 반응을 종결시켰다. 샘플 1 μl 을 취하여 여기(Excitation) 파장 360nm, 방출(Emission) 파장 460nm의 조건으로 형광측정기(Fluorometer)를 사용하여 반응액 중에 유리된 AMC의 형광도를 측정하였다. 이때, 기준값(Blank)으로는 반응 완충용액 290 μl 에 기질만 첨가된 용액을 사용하였다.

96> 본 발명의 화합물이 카텡신 K 활성을 50% 억제하는 농도(IC_{50})는 하기 표 1과 같다.

97> 【표 1】

화합물	IC ₅₀ (nM)	화합물	IC ₅₀ (nM)
실시예1	8.17	실시예41	7.73
실시예2	5.97	실시예42	3.87
실시예5	5.05	실시예43	4.97
실시예6	2.69	실시예44	4.96
실시예7	6.24	실시예45	6.80
실시예8	10.4	실시예48	0.67
실시예15	1.45	실시예49	0.45
실시예16	10.8	실시예50	1.20
실시예19	4.41	실시예51	4.11
실시예26	19.9	실시예53	1.22
실시예27	8.07	실시예54	6.09
실시예34	1.93	실시예56	1.62
실시예35	2.35	실시예58	4.82
실시예36	2.13	실시예67	4.77
실시예37	3.78	실시예68	3.12

98> 상기 시험예의 결과로부터 본 발명의 상기 화학식1의 화합물은 우수한 카텡신 (Cathepsin) K 활성 억제 효과를 갖고 있음을 확인하였다.

99> 시험예 2. 선택성 시험

100> 카텡신 K를 제외한 기타 카텡신 계열 즉, 카텡신 C (Sigma, C8511), 카텡신 G (Calbiochem, 219373), 카텡신 H (Calbiochem, 219388), 카텡신 L (Calbiochem, 219402), 및 카텡신 S [Eur. J. Biochem. 236, 558 (1996)]를 효소원으로 하여, 본 발명의 화합물의 카텡신 억제시험을 수행하였다.

101> ① 카텡신 C 검색

102> 효소검색용 완충용액에 녹인 카텡신 C에 E-64를 가하고 약 37℃에서 10분간 전배양한 후, 기질로서 Gly-Phe-pNA를 가하여 반응을 개시하였다. 약 37℃에서 1시간동안 서서히 진탕하

면서 배양한 후 형광측정기를 사용하여 405nm 에서 반응액 중에 유리된 p-나이트로아닐린 (p-nitroaniline)의 흡광도를 측정하였다.

03> ② 카텝신 G 검색

04> 효소검색용 완충용액에 녹인 카텝신 G를 카텝신 G 저해제인 α 1-안티카이모트립신(α 1-antichymotrypsin)과 약 25℃에서 10분간 전배양한 후 기질인 Suc-Ala-Ala- Pro-Phe-pNA를 가하여 반응을 개시하였다. 약 25℃에서 1시간동안 서서히 진탕하면서 배양한 후 형광측정기를 사용하여 405nm 에서 반응액 중에 유리된 p-나이트로아닐린(p-nitroaniline)의 흡광도를 측정하였다.

05> ③ 카텝신 H 검색

06> 효소검색용 완충용액에 녹인 카텝신 H를 E-64와 함께 약 40℃에서 5분간 전배양한 후, 기질로서 L-Arg-pNA를 가하여 반응을 개시하였다. 약 40℃에서 1시간동안 서서히 진탕하면서 배양한 후, 형광측정기를 사용하여 405nm 에서 반응액 중에 유리된 p-나이트로아닐린 (p-nitroaniline)의 흡광도를 측정하였다.

07> ④ 카텝신 L 검색

08> 효소검색용 완충용액에 녹인 카텝신 L을 카텝신 L 저해제인 Z-Phe-Gly-NHO-Bz과 함께 약 25℃에서 5분간 전배양한 후 기질로서 Z-Phe-Arg-AMC를 가하여 반응을 개시하였다. 25℃에서 1시간동안 서서히 진탕하면서 배양하였다. 반응정지 용액을 가하여 반응을 종결시킨 후 형광측

정기를 사용하여 여기(Excitation) 파장 360nm, 방출(Emission) 파장 460nm에서 반응액 중에 유리된 AMC의 형광도를 측정하였다.

109> ⑤ 카텡신 S 검색

110> 재조합 인체 카텡신 S를 효소검색용 완충용액에 약 4℃에서 10분간 정치시킨 후, 기질로서 Z-Val-Val-AMC를 가하여 반응을 개시하였다. 약 37℃에서 30분 동안 서서히 진탕하면서 배양하였다. 반응정지 용액을 가하여 반응을 종결시킨 후 형광측정기를 사용하여 여기(Excitation) 파장 360nm, 방출(Emission) 파장 465nm에서 반응액 중에 유리된 AMC의 형광도를 측정하였다.

111> 본 발명의 화합물이 카텡신 C, G, H, L, 또는 S의 활성을 50% 억제하는 농도 (IC₅₀, nM)는 하기 표 2와 같다.

112> 【표 2】

화합물	카텡신 C (IC ₅₀ , nM)	카텡신 G (IC ₅₀ , nM)	카텡신 H (IC ₅₀ , nM)	카텡신 L (IC ₅₀ , nM)	카텡신 S (IC ₅₀ , nM)
실시예 1	>2460	>2460	>2460	971	204
실시예 5	>1000	>1000	>1000	381	109
실시예 6	>810	>810	>810	352	177
실시예 7	>1000	>1000	>1000	986	212
실시예 16	>1000	>1000	>1000	1452	430
실시예 44	>1000	>1000	>1000	69.6	124
실시예 67	>1000	>1000	>1000	249	214
실시예 68	>1000	>1000	>1000	178	141

113> 상기 표 2의 결과로부터 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명의 상기 화학식 1의 화합물은 카텡신 C, H, G, L, H, 또는 S에 비하여 특히 카텡신 K에 대하여 높은 선택성을 가지며, 카텡신 K에 대하여 매우 우수한 활성 억제 효과를 가짐을 알 수 있다.

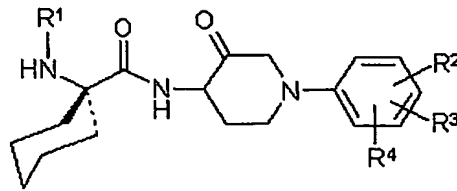
.14> 시험예 3. 체내동태 평가

.15> 본 발명의 실시예에 따른 화합물을 각각 10 mg/kg 용량으로 랫드(rat)에 경구투여 한 결과, 혈중최대농도(C_{max})는 500~4,000 ng/ml, 혈장농도-시간곡선하 면적 (AUC)은 1,500~6,500 ng-hr/ml, 반감기($T_{1/2}$)는 약 1~6시간이었으며, 동일용량의 정맥투여시와 비교한 생체이용율은 30~90%를 나타내었다. 따라서, 상기 결과로부터 본 발명의 상기 화학식1의 화합물은 생체이용율이 매우 우수함을 확인하였다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1로 표시되는 4-(1-아미노사이클로헥실카보닐)아미노-1-페닐피페리딘-3-온 유도체 또는 그의 무독성 염.



1

상기에서, R¹은 직쇄상 또는 분지상 C₁-C₃ 알킬 또는 할로젠으로 치환되거나 비치환된 푸란-2-일카보닐; 5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐; C₁-C₃ 알킬 또는 할로젠으로 치환된 싸이오펜-2-일카보닐; 몰포린-4-일카보닐; 벤조싸이오펜-2-일카보닐; 3-메틸벤조푸란-2-일카보닐; 퀴놀린-2-일카보닐; 피라진-2-일카보닐; 아이소니코틴일카보닐; 6-클로로니코틴일카보닐; 피리딘-2-일카보닐; 4-플루오르벤조일; 3-페닐프로피온일; 또는 벤질옥시카보닐을 나타낸다.

R², R³ 및 R⁴는 서로 독립적으로 수소; 할로젠; 사이아노; 나이트로; 폼일; 하나 또는 그 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환된 직쇄상 또는 분지상 C₁-C₄ 알킬; 직쇄상 또는 분지상 C₁-C₄ 알콕시; 직쇄상 또는 분지상 C₁-C₅ 알콕시카보닐; 직쇄상 또는 분지상 C₁-C₄ 알킬로 치환된 싸이오 또는 술포닐; 하나 또는 그 이상의 직쇄상 또는 분지상 C₁-C₄ 알킬로 치환된 카바모일; 직쇄상 또는 분지상 C₁-C₄ 알콕시카보닐, 또는 R⁵로 치환되거나 비치환된 아미노 (상기에서, R⁵는 할로젠 또는 C₁-C₃ 알콕시로 치환되거나 비치환된 직쇄상 또는 분지상 C₁-C₄ 알킬카보닐이다); 피롤; 옥사졸; 하나 또는 그 이상의 C₁-C₃ 알킬로 치환되거나 비치환된 4, 5 또는 6 원 락탐고리; 옥사졸리딘온; 이미다졸리딘온; 또는 싸이아졸리딘온을 나타낸다.

【청구항 2】

제1항에 있어서, R¹은 직쇄상 또는 분지상 C₁-C₃ 알킬 또는 할로젠으로 치환되거나 비치환된 퓨란-2-일카보닐이고, R², R³ 및 R⁴는 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 직쇄상 또는 분지상 C₁-C₄ 알킬로 치환된 술포닐, 또는 하나 또는 그 이상의 C₁-C₃ 알킬로 치환되거나 비치환된 4, 5 또는 6 원 락탐고리인 4-(1-아미노사이클로헥실카보닐)아미노-1-페닐피페리딘-3-온 유도체 또는 그의 무독성 염.

【청구항 3】

제1항에 있어서, 4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메틸술포닐페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(3-플루오르-2-메틸술포닐페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-나이트로페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-폼일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-아이소프로필술포닐페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-메틸술포닐페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-메톡시-2-메틸술폰페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-싸이오메톡시페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-사이아노페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-메톡시아세칠아미노페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-메톡시카보닐아미노페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-사이클로프로필카보닐아미노페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-아이스부티릴아미노페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(4-클로로부틸)아미노페닐]피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(3,3-다이메틸아제티딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(피롤리딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(1,1-다이옥소-아이소싸이아졸리딘-2-일)페닐]피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(피페리딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(피롤-1-일)]피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(옥사졸-4-일)페닐]피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(N-메틸카바모일)페닐]피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-(N,N-다이메틸카바모일)페닐]피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-(N-싸이클로프로필카바모일)페닐]피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-아미노페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-나이트로페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(5-

메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-

에탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(5-

메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(3,3-다이메틸-아제티딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-

플루오르-2-(피롤리딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(5-

메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-플루오르-2-(옥사졸리딘-2-온-3-일)페닐]피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[4-

플루오르-2-(이미다졸리딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(5-

메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-(3,3-다이메틸-아제티딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-

(피롤리딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(5- 클로로-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(5-클로로-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(5- 클로로-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-아이소프로판술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(5-클로로-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(5-플루오르-2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(5- 메틸-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(5-메틸-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(5-플루오르-2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(3- 메틸-싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(2-메틸-퓨란-3-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(5- 메틸-퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(5-브로모-퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일-4-메톡시페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(4,5- 다이메틸-퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(4,5-다이메틸-퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-(피롤리딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(몰포린-4-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(벤조싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(벤조싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-tert-부톡시카보닐페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(벤조싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-클로로-5-트라이플루오르메틸페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(벤조싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-클로로-2-플루오르-페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(벤조싸이오펜-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메틸페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(3- 메틸-벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(3-메틸-벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(5-플루오르-2-트라이플루오르메틸페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(3- 메틸-벤조푸란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(5-사이아노-2-메톡시페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퀴놀린-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퀴놀린-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-[2-(피롤리딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(퀴놀린-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-나이트로페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(피라진-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(피라진-2-일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(아이소니코틴일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(6-클로로니코틴일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(6- 클로로니코틴일카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-나이트로페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(피리딘-2-카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(피리딘-2-카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)
)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(4-플루오르벤조일)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페닐)
)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(4- 플루오르벤조일)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(4-플루오르-2-메
 탄술폰일페닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(4-플루오르벤조일)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일-4-
 메톡시페닐)피페리딘-3-온;

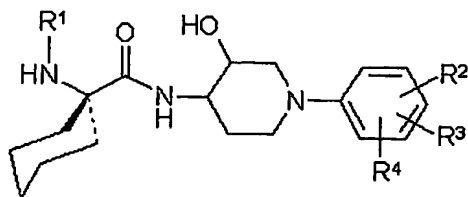
4-[N-[1-[N-(3- 페닐프로피온일)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-메탄술폰일페
 닐)피페리딘-3-온;

4-[N-[1-[N-(벤질옥시카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-아세틸아미노)피
 페리딘-3-온; 및

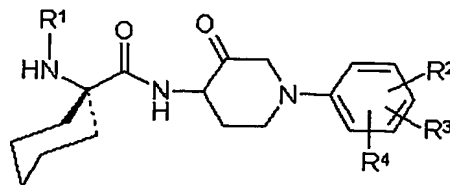
4-[N-[1-[N-(벤질옥시카보닐)아미노]사이클로헥실카보닐]아미노]-1-(2-트라이플루오르메
 틸)피페리딘-3-온 또는 그의 무독성 염.

【청구항 4】

하기 화학식 2의 화합물을 산화반응시켜 하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 무독성 염을
 제조하는 제조방법.



2



1

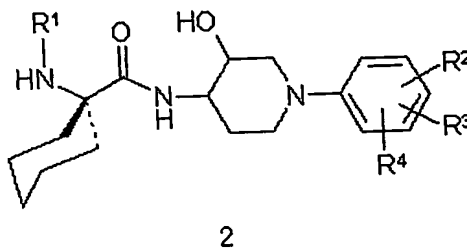
상기에서 R¹, R², R³ 및 R⁴는 제1항에서 정의한 바와 동일하다.

【청구항 5】

제4항에 있어서, 상기 산화반응의 산화제는 피리딘-삼산화황 복합물 (Py-SO₃ complex), 옥살릴 클로라이드-다이메틸설폭사이드 (Oxalyl chloride-dimethylsulfoxide), 또는 피리디늄 클로로크로메이트(Pyridinium chlorochromate)인 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 6】

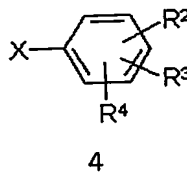
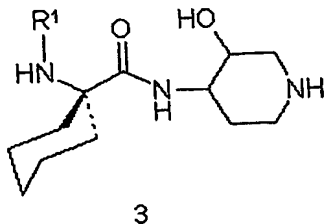
하기 화학식 2로 표시되는 화합물 또는 그의 무독성 염.

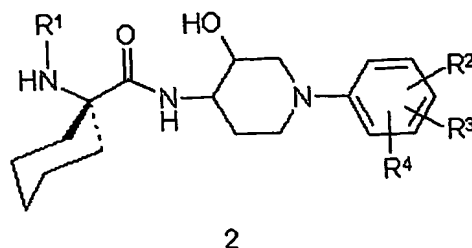


상기에서 R¹, R², R³ 및 R⁴는 제1항에서 정의한 바와 동일하다.

【청구항 7】

하기 화학식 3의 화합물과 화학식 4의 화합물을 반응시켜 하기 화학식 2의 화합물 또는 그의 무독성 염을 제조하는 제조방법.





상기에서 R¹, R², R³ 및 R⁴는 제1항에서 정의한 바와 동일하며;

X는 할로젠, 나이트로, C₁-C₇ 알킬술폰 또는 트라이플루오르술폰에이트

(trifluorosulfonate)를 나타낸다.

【청구항 8】

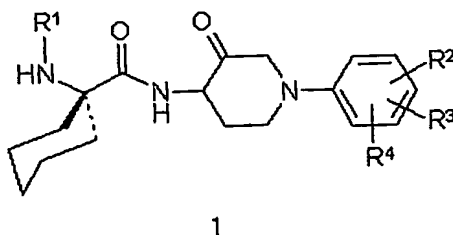
제7항에 있어서, 상기 반응은 염기 및 팔라듐 촉매 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 9】

제8항에 있어서, 상기 팔라듐 촉매는 팔라듐 디아세테이트 (Pd(OAc)₂), 또는 트라이스 (다이벤질이덴아세톤)다이팔라듐[tris(dibenzylideneacetone) dipalladium, Pd₂(dba)₃] 인 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 10】

하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 무독성 염을 유효성분으로 함유하고 약제학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 시스테인 프로테아제 억제 조성물.



1020030013889

출력 일자: 2003/7/31

상기에서 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 제1항에서 정의한 바와 동일하다.